



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

# UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS RATIOS NEUTRÓFILO-LINFOCITO Y PLAQUETA-LINFOCITO EN EL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB O VEDOLIZUMAB EN LA EII

**Autora: María Menéndez Muñoz**

**Tutor: Dr. Luis Ignacio Fernández Salazar**

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología. Facultad de Medicina. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Valladolid.



## **ÍNDICE**

### RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN
2. OBJETIVOS
3. MATERIAL Y METODOLOGÍA
  - Participantes y variables recogidas.
  - Cuestiones éticas.
  - Limitaciones.
  - Estadística.
4. RESULTADOS:
  - Características generales de los pacientes.
  - Diferencias de los ratios en base al tipo de EII y al tratamiento indicado.
  - Evolución de los ratios a lo largo del tiempo.
  - Correlación entre los ratios y la PCR.
  - Utilidad predictiva de respuesta de los ratios.
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIONES
7. BIBLIOGRAFÍA

## **RESUMEN**

**Introducción:** La enfermedad inflamatoria intestinal es un trastorno inmunomediado que afecta a la población joven. De entre todo el arsenal de fármacos disponibles, los biológicos como vedolizumab (VEDO) o infliximab (IFX) son cada más utilizados en la sanidad pública. Los ratios NLR (neutrófilo-linfocito) y PLR (plaqueta-linfocito) y el recuento de monocitos, son parámetros en investigación para la monitorización de enfermedades autoinmunes, reumáticas y algunos tipos de cáncer.

**Objetivos:** Investigar si el NLR, PLR o los monocitos tienen correlación con la PCR (parámetro habitualmente utilizado en la monitorización de estos pacientes), y si tienen capacidad predictiva de buena o mala respuesta al tratamiento.

**Métodos:** Se analizaron los datos de 61 pacientes mayores de edad tratados con IFX o VEDO en el año 2020. Se recogió información sobre sus antecedentes, todos sus tratamientos previos, tipo de pauta biológica, necesidad de intensificación y tratamiento concomitante con tiopurinas (TP) o metotrexate (MTX). Además, se recogieron parámetros analíticos (Hb, linfocitos, neutrófilos, monocitos, plaquetas, VPM, NLR, PLR, PCR) antes del tratamiento, y a los 3,6,12 y 18 meses.

**Resultados:** Del total de pacientes, 18 (29,52%) padecían colitis ulcerosa (CU), 41 (67,21%) enfermedad de Crohn (EC) y 2 (3,28%) indeterminada. En cuanto al tratamiento, 47 (76,67%) recibieron IFX y 14 (23,33%) VEDO. Treinta y dos (52,46%) recibían TP o MTX concomitante. La PCR se correlaciona (test de Spearman) con el NLR y los monocitos de forma significativa en la práctica totalidad del estudio. Todos los parámetros descienden tras la instauración del biológico, y lo hacen en mayor medida entre el momento previo al tratamiento y la analítica inmediatamente posterior (test de Friedman). La diferencia de NLR entre el análisis previo al tratamiento y el NLR a los 3 meses de tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes que tuvieron buena respuesta (no necesitaron corticoides ni intensificación). El AUC fue de 0,7 (IC 95% 0,496-0,916) con un p valor de 0,087 (Test es U Mann Whitney).

**Conclusiones** : NLR podría ser un indicador de actividad de EII equiparable a PCR. NLR podría tener capacidad predictiva de respuesta en pacientes en tratamiento con VEDO o IFX, que no tomen TP ni MTX concomitante. El recuento de monocitos sigue una conducta similar al de la PCR y NLR. PLR no destaca como indicador de inflamación equiparable a la PCR en pacientes con EII.

**Palabras clave:** Vedolizumab, infliximab, ratio neutrófilo-linfocito, ratio plaqueta-linfocito.

## **1. Introducción:**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está constituida principalmente por la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), unos trastornos inflamatorios inmunomediados y crónicos con carácter recurrente que afectan a diferentes partes del tracto intestinal. Su aparición se relaciona con distintos factores ambientales, genéticos (NOD2 en EC, polimorfismos SNPs).... La incidencia de las EII ha aumentado en los últimos cincuenta años. Al aumento de los diagnósticos se han sumado grandes avances en su tratamiento. Esto es importante a la hora de garantizar una calidad de vida aceptable a los pacientes, en su mayoría jóvenes, diagnosticados entre los 15 y los 30 años.

En cuanto a la inmunopatogénesis, la evidencia disponible afirma que tanto el sistema inmune innato (neutrófilos, monocitos, macrófagos, células de barrera epiteliales, nerviosas del intestino etc.) como el sistema inmune celular adaptativo (células B y T) juegan un papel esencial en la génesis de la enfermedad. Los antígenos son reconocidos a través de vías en las que se incluyen receptores de membrana tipo toll (TLR) y otros citoplasmáticos como NOD... Estudios previos indican que los pacientes con EC tienen mutado este último, y que las EII tienen alteraciones también en otros escalones de la vía.

El desbalance entre las distintas citoquinas (IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 etc.) propicia y prolonga un estado inflamatorio en estos pacientes. Los linfocitos T (Th1, Th2, Th17...) continúan liberando otros mediadores como INF-gamma, TNF alfa IL-4, IL-5, IL-13, TGF beta...La respuesta Th2 parece predominar en la CU mientras que la Th1 en la EC. Así se alimenta un ciclo de disregulación inmunológica: TNF alfa a su vez estimula IL-6, volviendo al inicio de la rueda de la inflamación.

El tratamiento de las EII pasa por el control de los brotes y su prevención a través de la terapia de mantenimiento. Desde los años 2000 se emplean diferentes tratamientos biológicos para las formas de EII no controlables con el tratamiento convencional (mesalazina, corticoides, tiopurinas o metotrexate). La seguridad y eficacia de estos fármacos, junto con el desarrollo de los biosimilares más coste-eficaces, han hecho que se empleen cada vez más. Así, en cualquier servicio de Aparato Digestivo, aproximadamente el 20% de los pacientes los recibe o los ha recibido.

Los primeros en aparecer fueron los anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab y golimumab), y posteriormente aparecieron los anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$  (vedolizumab) y anti-interleuquinas (ustekinumab).

Infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal quimérico humanizado que inhibe el factor de necrosis tumoral alfa. Está indicado, según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en: *el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa [o fistulizante], de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; [...] intolerantes o que presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos. En la Colitis ulcerosa está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a [...] corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.*”

Se administra una dosis inicial intravenosa (5mg/Kg) y dos dosis adicionales a las 2 y 6 semanas manteniendo después el tratamiento cada 8 semanas.

Dada su naturaleza quimérica, parte de su composición es murina. Quizá por ello aparecen más reacciones adversas en la primera infusión (los más frecuentes: mareos, náuseas, cefalea), llevando solo a una minoría al abandono del tratamiento. A medio-largo plazo puede haber episodios febriles o infecciosos (reactivaciones de algunas como tuberculosis, abscesos anales, gastroenteritis o neumonías), abdominalgias, cefaleas, artralgias...

Vedolizumab (VEDO) es un inmunosupresor (anticuerpo monoclonal inmunizado contra la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , expresada por linfocitos intestinales). Es por tanto un inhibidor de la adhesión linfocitaria. Según la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios está indicado *“para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa [...o EC], de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).*” Se administran 300mg i.v en las semanas 0, 2 y 6 y, si hay respuesta, cada 8 semanas.

La proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina en heces (CF) son las pruebas de laboratorio empleadas en práctica clínica. La PCR tiene una sensibilidad y especificidad entre 50 y 60% pudiendo encontrarse elevada en múltiples procesos inflamatorios, y no solo en los relacionados con la EII.

Recientemente se ha planteado la posibilidad de que otros parámetros como NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) y el PLR (platelet to lymphocyte ratio), demostrados útiles en la monitorización de otras enfermedades autoinmunes y neoplasias, sean

también eficaces en el caso de las EII. Por ejemplo, un NLR alto se ha demostrado predictivo en algunos tipos de cáncer de mama y se ha relacionado con el riesgo de evento cardiovascular y trombótico. Por su parte, el PLR se ha relacionado con el curso de algunas enfermedades reumáticas. Además, parece que la evaluación conjunta de ambos marcadores aumenta la capacidad de predecir la inflamación.

Ambos parámetros son sencillos de obtener: NLR se calcula dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos entre el de linfocitos y PLR de igual manera, como el cociente del recuento absoluto de plaquetas entre el recuento absoluto de linfocitos.

En cuanto a la EII, estudios reafirman la utilidad de NLR en la monitorización de la EC. Estudios en animales llegan a la misma conclusión. La evidencia es menor en el caso del PLR.

Los monocitos también han sido objeto de estudio como marcador de remisión clínica. Se ha demostrado que los pacientes con EC en remisión tienen un número inferior que aquellos que tuvieron recaídas y se ha propuesto el número de estas células como predictor en pacientes tratados con anti-TNF.

## **2. Objetivos:**

### **- Principal:**

- Comprobar la correlación entre los ratios neutrófilo/linfocítico y plaqueta/linfocito y de las cifras de monocitos con la PCR y si esta correlación persiste tras el tratamiento con IFX o VEDO.

### **- Secundarios**

- Investigar si los tratamientos concomitantes con tiopurinas o MTX condicionan las correlaciones.
- Investigar si NLR o PLR tienen capacidad predictiva de buena o mala respuesta al tratamiento.

## **3. Material y metodología**

Se trata de un estudio retrospectivo. Se analizó la información disponible de todos los pacientes con EII recibían IFX o VEDO en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) en el año 2020.

De los 72 pacientes seleccionados inicialmente, solo 61 cumplieron los criterios de inclusión. Estos fueron:

- Criterios de inclusión:
  - o Enfermos de EII en tratamiento con IFX o VEDO i.v.
- Criterios de exclusión:
  - o Pacientes que no hayan recibido las tres dosis de inducción.
  - o Pacientes de los que no se dispongan todas las analíticas (a los 3 meses antes del tratamiento, y a los 3,6,12 y 18 meses tras este) a pesar de que estén en tratamiento con IFX o VEDO.

El motivo principal para descartar pacientes fue la falta de analíticas suficientes.

### 3.1 Participantes y variables recogidas:

Los pacientes fueron seleccionados a partir de los registros de asistencia al hospital de día. Se obtuvo la siguiente información sobre los pacientes de la plataforma JIMENA del HCUV : edad, tipo de EII y características, sexo, fecha de diagnóstico de la enfermedad, enfermedades reumáticas asociadas, tratamiento previo (5-ASA, corticoides, tiopurinas (TP) o metotrexate (MTX), cirugía o biológicos previos). Se tuvo en cuenta, además, la fecha de inicio del tratamiento con IFX o VEDO y si el tratamiento con IFX comenzó con TP o MTX al mismo tiempo (el vedolizumab no se suele combinar con estos fármacos) y la pauta de administración.

Además, se recogieron otras variables como la necesidad de intensificación de la pauta de IFX o VEDO (acortamiento del tiempo entre dosis o aumento de la dosis), si se añadieron corticoides al tratamiento biológico, la suspensión de VEDO o IFX y el motivo de la misma.

Se consideraron como malos respondedores al tratamiento a los pacientes que precisaron intensificación o corticoides.

A partir de las extracciones realizadas 3 meses antes de la instauración del biológico, a los 3 meses ( $\pm 1$  mes), a los 6 ( $\pm 3$  meses), a los 12 ( $\pm 3$  meses) y a los 18 ( $\pm 3$  meses), se obtuvieron los siguientes valores de laboratorio: hemoglobina, linfocitos, monocitos (MON), polimorfonucleares (PMN), plaquetas, volumen plaquetario medio (VPM), PCR y CF. Además, se calcularon los ratios neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito.

### 3.2 Cuestiones éticas:

Se trata de un estudio no experimental en el que no se ha llevado a cabo ninguna acción médica que cambie o condicione la situación clínica o pronóstico de ningún paciente. No ha sido necesario consentimiento informado. Se cuenta con el aprobado del Comité

Ético del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y de la Universidad de Valladolid (PI 21-2473 TFG, ANEXO 1).

### 3.3 Limitaciones:

Ante la imposibilidad de obtener datos endoscópicos o radiológicos en todos los pacientes, la respuesta adecuada al tratamiento se ha considerado cuando este se mantenía en el tiempo sin necesidad de intensificarlo, de añadir corticoides o de cirugía. También hay que tener en cuenta que las dosis de los tratamientos biológicos en ocasiones se intensifican para mantener los niveles de fármaco en sangre y no porque el paciente empeore clínicamente.

Además, la CF no estuvo disponible en todos los análisis que se necesitaron, por lo que no se pudieron sacar conclusiones representativas teniéndola en cuenta como marcador aislado (al contrario que la PCR).

### 3.4 Estadística:

Las variables continuas se han representado con la media y la desviación estándar (DS) o la mediana y rango intercuartílico (RIC) dependiendo de si su distribución es paramétrica o no lo es. Las variables discontinuas se han representado con frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas no paramétricas e independientes se analizaron con el test de U Mann Whitney. Para estudiar las variables continuas dependientes a lo largo del seguimiento se ha empleado el test de Friedman. Para el análisis de correlación se ha empleado el test de Spearman. La capacidad predictiva para la mala respuesta se ha valorado con curvas ROC. La normalidad de las variables continuas se valoró mediante los test de Kolmogórov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Se ha considerado significativo un p valor <0,05.

## 4. Resultados

### CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

De los sesenta y un pacientes, 36 (58,33%) eran hombres y 25 (41,67%) eran mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 37,39 (DS 16,92) años. Dieciocho (29,51%) pacientes padecían CU, 41 (67,21%) EC y 2 (3,28%) una enfermedad no clasificable. Cuarenta y siete (76,67%) fueron tratados con IFX y 14 (23,33%) con VEDO, la gran mayoría con pauta estándar. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la instauración de alguno de estos dos biológicos fue 8,02 (RIC: 1,38-14,94) años. Treinta y dos (52,46%) pacientes comenzaron el tratamiento con TP o MTX concomitante.

Durante el tiempo de seguimiento, 11 (18,03%) pacientes necesitaron corticoides y 30 (49,18%) intensificación del tratamiento. Solo 4 (6,56%) pacientes interrumpieron el tratamiento con VEDO o IFX, todas ellas mujeres con enfermedad de Crohn. El motivo mayoritario fue la falta de respuesta al mismo. Se recogió además información sobre enfermedades reumáticas asociadas y los tratamientos y cirugías previas. La información completa sobre la muestra seleccionada aparece en el ANEXO 2.

En cuanto a los pacientes con CU, la mediana de edad al diagnóstico fue 44,23 años (RIC: 35,32-55,51), y la mediana de años hasta iniciar tratamiento con IFX o VEDO 11,37 años (RIC: 1,47-22,12). En los pacientes con EC, la mediana de edad al diagnóstico fue 29,53 años (RIC: 22,44-48,19) y la mediana de años hasta iniciar tratamiento con IFX o VEDO 6,94 años (RIC: 1,22-11,60). El resto de las características ya mencionadas para la población general se puede ver en el ANEXO 3.

### **DIFERENCIA DE LOS RATIOS EN BASE AL DIAGNÓSTICO Y AL TRATAMIENTO INDICADO**

La siguiente tabla muestra los valores de NLR, PLR, monocitos y PCR para los pacientes con EC y CU **antes** de ser tratados con IFX o VEDO.

<b>Valores de NLR, PLR, monocitos y PCR (mediana, RIC) antes de la instauración del tratamiento en pacientes con CU y EC</b>				
	<b>NLR</b>	<b>PLR</b>	<b>MONOCITOS</b>	<b>PCR</b>
<b>CU</b>	174,9 (102,6-311,9)	1,72 (1-2,5)	490 (734,7-1108,7)	3,8 (2-7)
<b>EC</b>	289,6 (183,2-427,5)	1,68 (1,3-2,09)	590 (440-850)	16 (4,15-39,1)

*Figura 1. Tabla que muestra los valores (mediana y RIC) de los distintos parámetros en función de la enfermedad que padecían los pacientes.*

Se encontraron diferencias significativas entre los NLR previos de ambas enfermedades (siendo este superior en la EC). También para la PCR (de igual forma, fue significativamente superior en pacientes con EC). Los resultados se pueden ver en la siguiente figura.

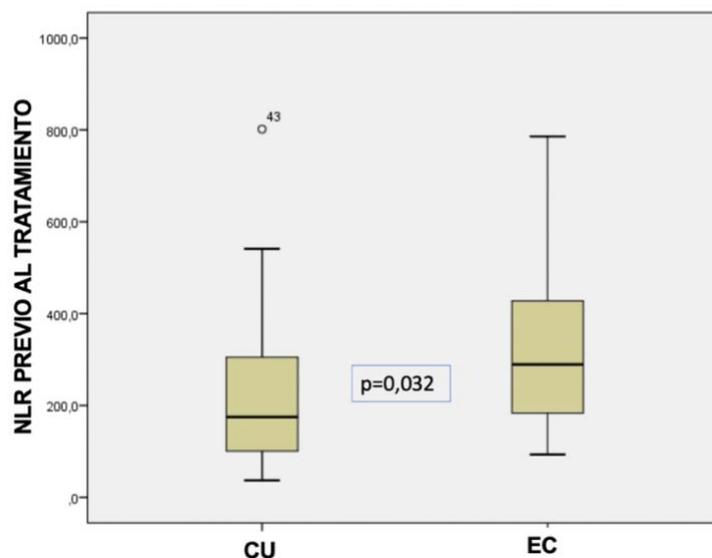


Figura 2. Diagrama para el NLR previo al tratamiento en pacientes con CU y EC. Test de U Mann Whitney

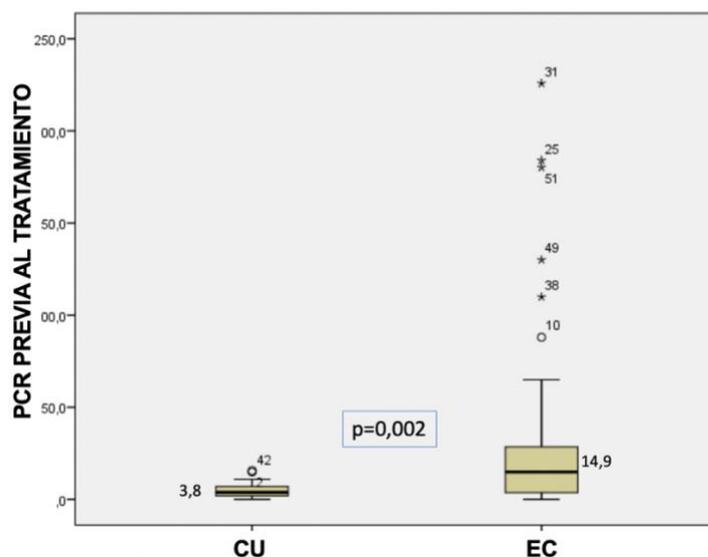


Figura 3. Diagrama para la PCR previa al tratamiento en pacientes con CU y EC. Test de U Mann Whitney

No se encontraron diferencias significativas en el PLR **previo** al tratamiento entre los pacientes con CU o EC ( $p=0,754$ ), ni en los monocitos ( $p=0,145$ ).

A continuación, se muestran otra vez los parámetros previos al tratamiento, teniendo en cuenta esta vez el tipo de tratamiento que se utilizó (VEDO o IFX):

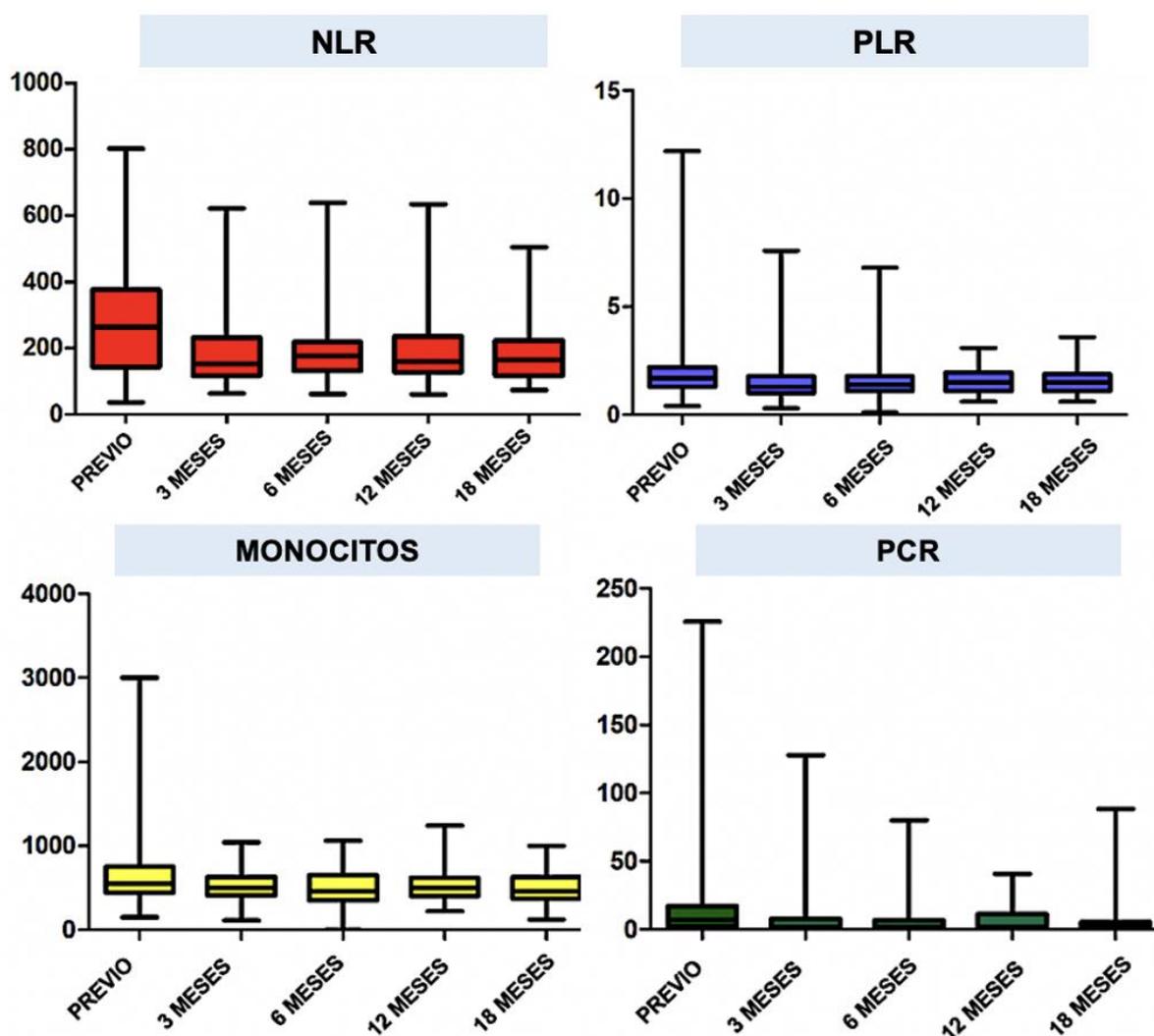
Valores de NLR, PLR, monocitos y PCR (mediana, RIC) antes de la instauración del tratamiento en pacientes con IFX y VEDO				
	NLR	PLR	MONOCITOS	PCR
IFX	265 (167,9-364,1)	1,6 (1,1-2,1)	520 (440-730)	9,5 (3,3-23,2)
VEDO	221,1 (140,4-443,3)	1,8 (1,3-2,1)	580 (422,5-815)	6,6 (1,8-15,6)

Figura 4. Tabla que muestra los valores (mediana y RIC) de los distintos parámetros en función del tipo de tratamiento (VEDO o IFX).

En este caso, no se encontraron diferencias para el NLR ( $p=0,595$ ), ni para el PLR ( $p=0,993$ ) ni monocitos ( $p=0,751$ ). La PCR tampoco se vio más disminuida al tratarse con un fármaco u otro ( $p=0,194$ )

### **EVOLUCIÓN DE LOS RATIOS A LO LARGO DEL TIEMPO**

En las siguientes gráficas se muestra la evolución de los parámetros una vez iniciado el tratamiento con IFX o VEDO. Los distintos índices de inflamación van disminuyendo a lo largo del tiempo. De manera general, esta disminución es mayor entre el análisis previo a la instauración del biológico y los 3 meses inmediatos al tratamiento. La diferencia es más marcada en el caso del NLR. Los valores se pueden ver en la siguiente tabla. La diferencia en los valores a lo largo del estudio fue significativa (analizada con el test de Friedman) para NLR  $p<0,01$ , para PLR  $p<0,05$ , monocitos  $p<0,05$  y PCR  $p<0,00$ .



MEDIANA (RIC) DE LOS DISTINTOS PARÁMETROS A LO LARGO DEL TIEMPO					
	PREVIO	3 MESES	6 MESES	12 MESES	18 MESES
NLR	262,5 (159,1-374,5)	155,8(120,9- 231,1)	179,8 (134,1-220)	159,5 (128,7-236,8)	162,5 (118,9-219,6)
PLR	1,72 (1,2-2,1)	1,3 (1-1,7)	1,4 (1,1-1,7)	1,5 (1,1-1,8)	1,5 (1-1,8)
MON	540 (440-740)	500 (410 -620)	450 (350-650)	510 (420-610)	460 (370-630)
PCR	8 (2,75-20)	2 (0-7,3)	2,1 (0-7,1)	2,8 (0-12,5)	2,3 (1-5,3)

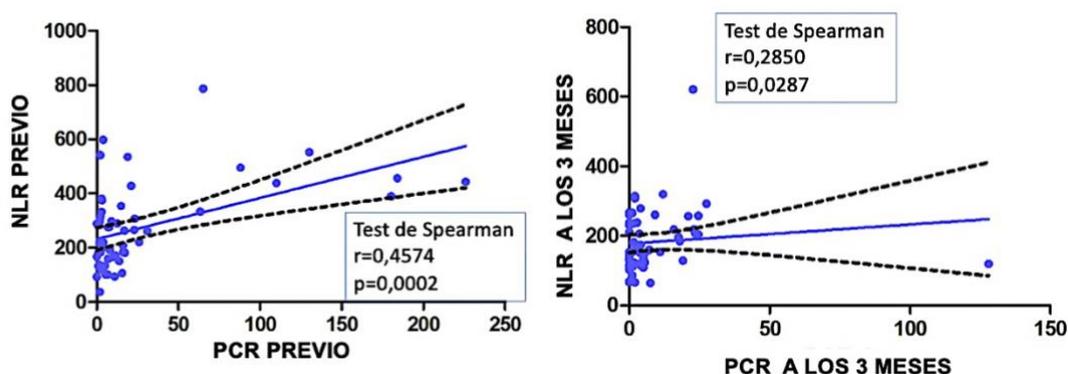
Figura 5. Representación gráfica de la evolución de los distintos parámetros a lo largo del tiempo. Test de Friedman. Valores numéricos expresados como mediana y rango intercuartílico en los distintos momentos de recogida de datos. MON: monocitos. PLR: ratio plaqueta-linfocito. NLR: ratio neutrófilo-linfocito. PCR: proteína C reactiva.

## CORRELACIÓN ENTRE LOS RATIOS Y PCR

Si se tiene en cuenta a todos los pacientes de la muestra (n=61), independientemente del tipo de EII, se observa que PCR y NLR se correlacionan de manera significativa durante todo el estudio. Esta correlación se dibuja en las siguientes gráficas.

CORRELACIÓN DE NLR, PLR Y MON CON LA PCR TODOS LOS PACIENTES						
		PREVIO	3MESES	6MESES	12MESES	18MESES
NLR	r	,457**	,285*	,310*	,426**	,334*
	p	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05
PLR	r	,166	,084	,260	,376**	,156
	p	,225	,525	,055	<0.01	,261
MON	r	,626**	,326*	,283*	358 **	,085
	p	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	,540

Figura 6. Correlación PCR vs NLR, MON, PLR a lo largo del tiempo para toda la muestra. Test de Spearman



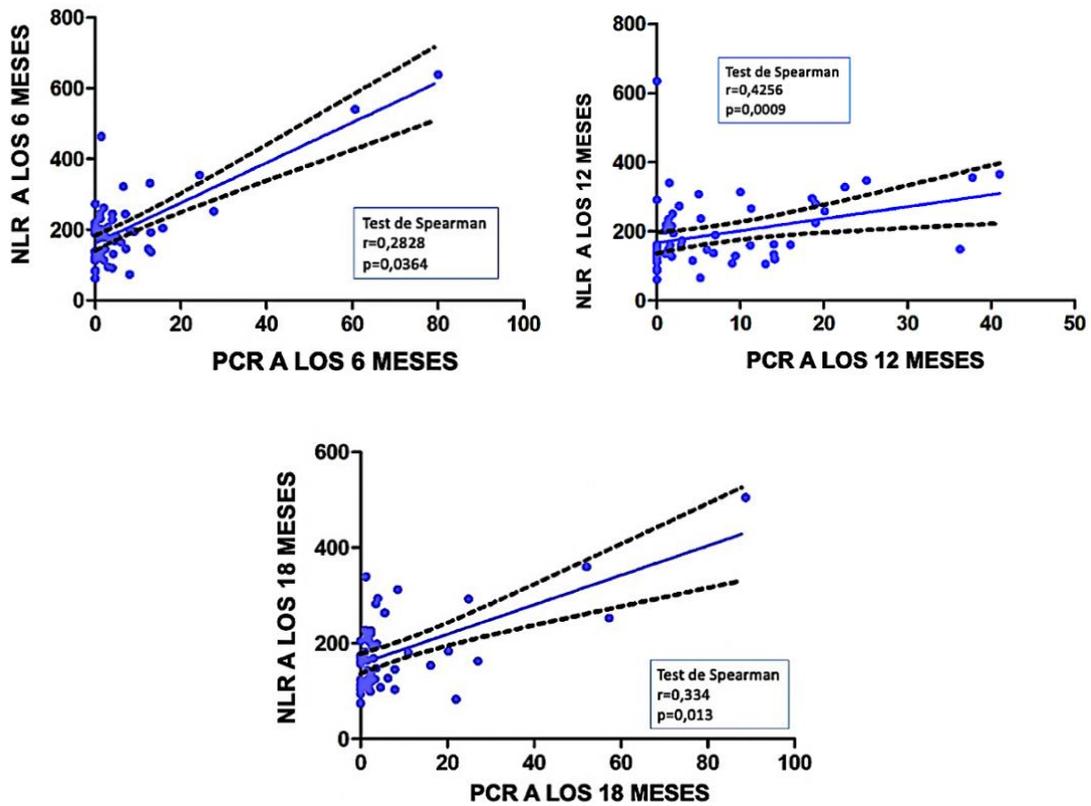
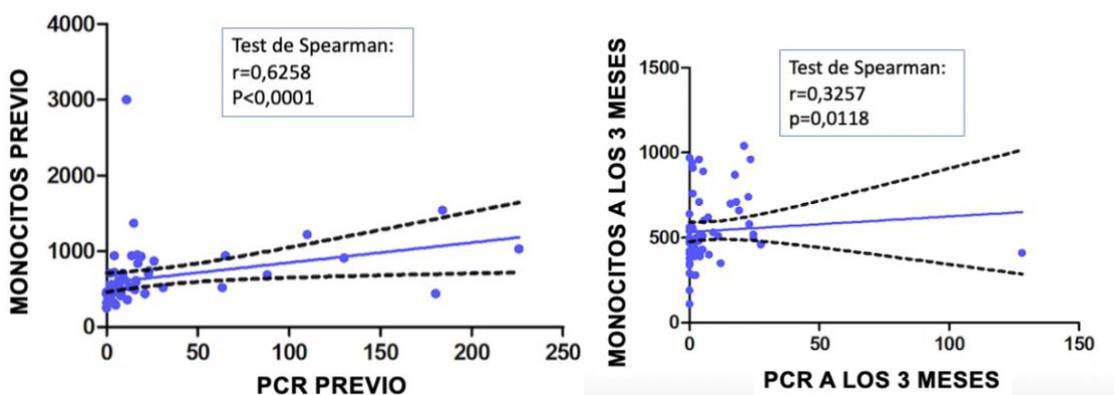


Figura 7. Gráfica de correlación entre NLR y PCR a lo largo del tiempo.. Se tiene en cuenta a toda la muestra.

En cuanto a los monocitos, la correlación con la PCR también es constante desde el inicio del estudio hasta la última recogida de datos. La evolución de la correlación se representa en la siguiente figura:



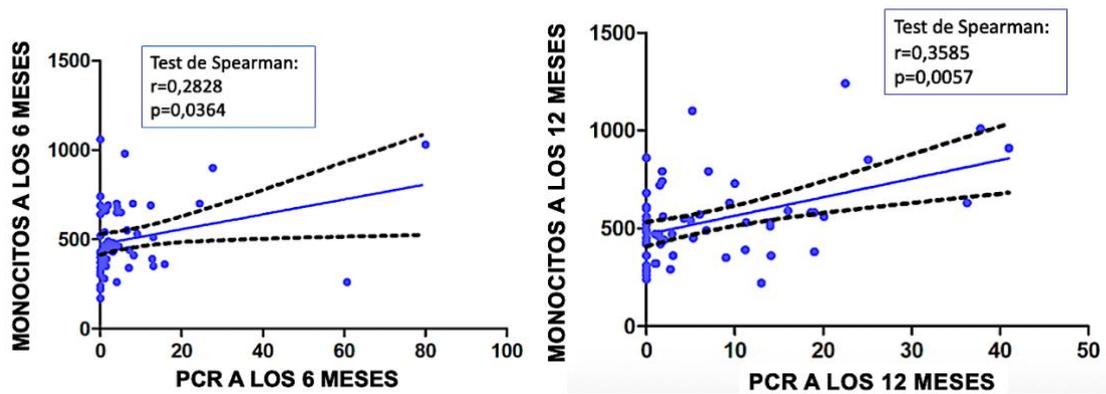


Figura 8. Gráfica de correlación entre monocitos y PCR a lo largo del tiempo. Se tiene en cuenta a toda la muestra.

Dada la influencia que pueden tener los inmunosupresores tiopurínicos y el metotrexate en los valores del hemograma, se ha estudiado estas correlaciones en pacientes sin y con tratamiento con inmunosupresores asociado al IFX o VEDO. Las correlaciones para los pacientes en monoterapia con biológicos, **sin TP o MTX (n=29)** se muestran en la siguiente tabla:

CORRELACIÓN DE NLR, PLR Y MON CON LA PCR PACIENTES SIN TP NI MTX						
		PREVIO	3MESES	6MESES	12MESES	18MESES
NLR	r	,460*	,362	,179	,500**	,341
	p	<0.05	,053	,382	<0.01	,103
PLR	r	,128	,118	,171	,448*	,089
	p	0.53	,302	,404	<0.05	,679
MON	r	,700**	,315	,120	,299	,046
	p	<0.01	,096	,559	,137	,829

Figura 9. Correlación PCR vs NLR, MON (monocitos), PLR a lo largo del tiempo para pacientes sin uso concomitante de TP ni MTX. Test de Spearman.

Las correlaciones para los pacientes **en tratamiento combinado con infliximab y TP o MTX (n=32)** son:

CORRELACIÓN DE NLR, PLR Y MON CON LA PCR PACIENTES CON TP NI MTX						
		PREVIO	3MESES	6MESES	12MESES	18MESES
NLR	r	,375*	,190	,408*	,393*	,419*
	p	<0.05	,316	<0.05	<0.05	<0.05
PLR	r	,215	,041	,356	,365*	,284
	p	,264	,829	,058	<0.05	,129
MON	r	,551**	,341	,434*	,409*	,171
	p	<0.01	,065	<0.05	<0.05	,366

Figura 10. Correlación PCR vs NLR, MON, PLR a lo largo del tiempo para pacientes en tratamiento combinado con infliximab y TP o MTX. Test de Spearman.

El NLR y la PCR se correlacionan de manera significativa en casi la totalidad de los momentos de recogida de muestras.

Atendiendo a los **pacientes con CU (n=18)**, la correlación es significativa al inicio del estudio entre PCR y monocitos (desaparece al final).

CORRELACIÓN DE NLR, PLR Y MON CON LA PCR						
PACIENTES CON CU						
		PREVIO	3MESES	6MESES	12MESES	18MESES
NLR	r	-,037	,155	-,184	,165	,893
	p	,888	,540	,495	,527	,398
PLR	r	,101	,133	-,097	,284	,270
	p	,699	,600	,720	,269	,331
MON	r	,510*	,603**	,280	,041	-,038
	p	<0.05	<0.01	,294	,877	,893

Figura 11. Correlación PCR vs NLR, MON (monocitos), PLR a lo largo del tiempo para pacientes con CU  
Test de Spearman.

Las correlaciones entre la PCR y los demás parámetros para los **pacientes con EC (n=41)** se muestran en la siguiente tabla:

CORRELACIÓN DE NLR, PLR Y MON CON LA PCR						
PACIENTES CON EC						
		PREVIO	3MESES	6MESES	12MESES	18MESES
NLR	r	,550**	,288	,416*	,465**	,339*
	p	<0.01	,075	<0.05	<0.01	<0.05
PLR	r	,296	,097	,362*	,431**	,157
	p	,079	,557	<0.05	<0.01	,354
MON	r	,633**	,291	,313	,485**	,162
	p	<0.01	,073	,059	<0.01	,338

Figura 12. Correlación PCR vs NLR, MON (monocitos), PLR a lo largo del tiempo para pacientes con EC.  
Test de Spearman.

### UTILIDAD PREDICTIVA DE LOS RATIOS

Se estudió la capacidad predictiva de estos parámetros para una mala respuesta al tratamiento con IFX o VEDO, entendiendo esta como la necesidad de intensificación del tratamiento o la necesidad de corticoides.

No se encontró que NLR, PLR, monocitos o PCR basales o a los 3 meses predijesen una mala respuesta al tratamiento.

Únicamente, en un grupo seleccionado de pacientes (**n=29**: mala respuesta n=11, buena respuesta n=13, pérdidas del sistema=5) , 37% con CU y 62% con EC todos

recibiendo monoterapia con IFX en el 62,1% o VEDO en el 37,9% y que habían recibido una pauta de inducción estándar y sin corticoides, se comprobó una menor diferencia del ratio NLR a los 3 meses respecto al ratio NLR basal en pacientes con mala respuesta 133,9 (RIC -66-648) vs 49,8 (RIC -186-2171). El AUC fue de 0,70 (IC 95% 0,496-0,916) con un p valor de 0,087.

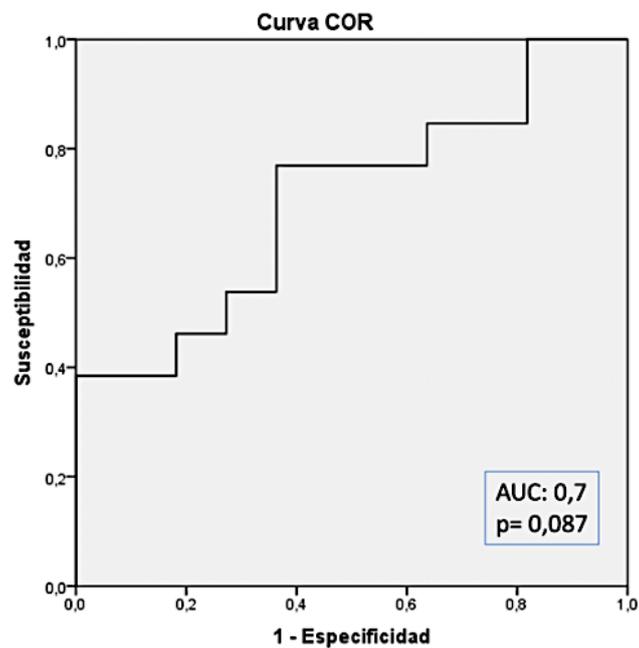
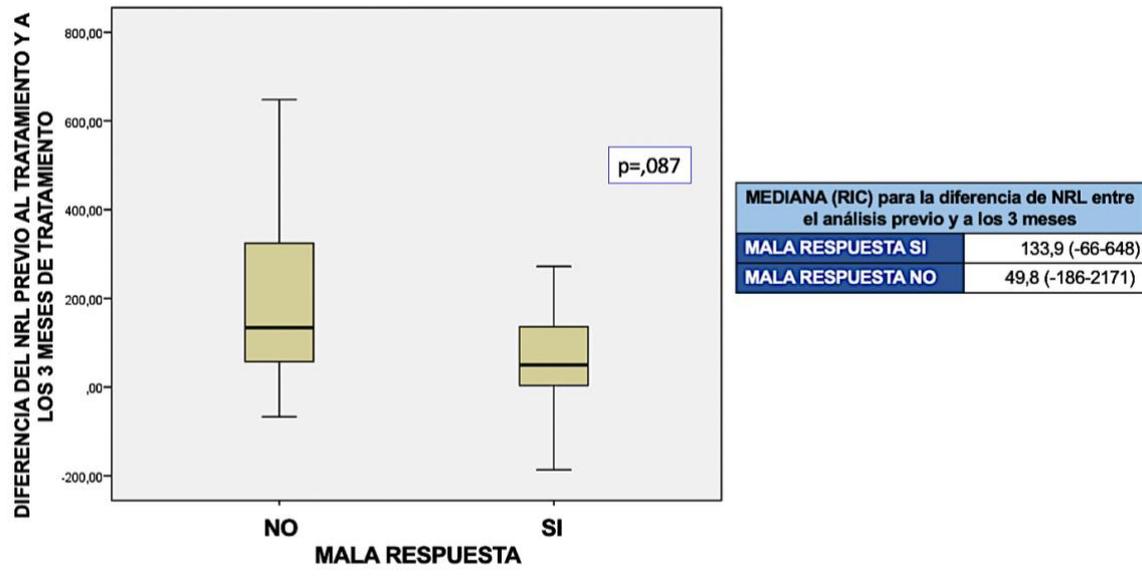


Figura 13. Diagrama de cajas (Test de U Mann Withney) y curva COR para la diferencia de NLR previa y a los 3 meses de tratamiento.

Se comprobó además una menor diferencia de monocitos a los 3 meses menos los monocitos basales, en pacientes con mala respuesta 10,0 (RIC: -750,0-140,0) vs -120,0 (RIC:-830,0-150,0), pero no tuvo significación estadística (p=0,4).

La diferencia en el valor de PCR entre los grupos con buena y mala respuesta 0,35 (-13,80-224,20) vs 2,0 (RIC: -26,40-166,0) tampoco tuvo significación estadística ( $p=0,8$ ).

## **5. Discusión:**

La intención de este trabajo es comprobar si existe correlación entre la PCR (parámetro habitualmente utilizado en el seguimiento de las EII), y ratios como NLR, PLR y la cifra de monocitos de los pacientes con EII que reciben tratamiento con IFX o VEDO i.v.

A lo largo del seguimiento de los pacientes, se observa cómo los índices de inflamación van descendiendo progresivamente tras la instauración del biológico. El descenso es, en general, mayor en los 3 primeros meses del tratamiento, que es cuando el paciente suele experimentar una mejoría clínica más marcada. Esta disminución es especialmente notable y mantenida en el caso del NLR.

Se observa además, que **NLR es un parámetro con un comportamiento similar a la PCR** desde los momentos previos al inicio del tratamiento. Ambos tienen relación con el grado de inflamación que presenta el paciente en las distintas fases de la enfermedad. La cifra de monocitos tiene un comportamiento similar a NLR. El PLR, sin embargo, no tiene correlaciones tan constantes.

Si se tiene en cuenta la correlación entre los diferentes parámetros en todos los pacientes de la muestra, existe una **asociación positiva y significativa entre NLR y la cifra de monocitos con la PCR**. Como se ha comentado, esta correlación es prácticamente firme durante todo el estudio. También es particularmente notable en aquellos pacientes tratados con TP o MTX en combinación con el biológico, a pesar de que estos fármacos podrían influir en los valores del hemograma por ser mielotóxicos. Hay que tener en cuenta, en cualquier caso, que la duración del tratamiento combinado con frecuencia es limitada en el tiempo y a veces es menor de 6 o incluso 3 meses.

El PLR, toma unos valores que no se correlacionan con los de la PCR, salvo cuando los pacientes llevan más de un año de tratamiento. De hecho, en este momento la correlación se mantiene en diferentes grupos de pacientes (sin y con tratamiento combinado y en pacientes con EC).

Solo se ha podido demostrar una posible superioridad del NLR frente a la PCR en la capacidad predictiva de respuesta al tratamiento. **El ratio NLR demostró ser útil como predictor de buena respuesta a IFX o VEDO en pacientes que recibieron pauta de inducción convencional, sin corticoides, y sin tratamiento combinado.** Así, en

aquellos pacientes en los que el NLR se reduce más los 3 primeros meses de tratamiento tienen mejor respuesta.

Sin embargo, los resultados deben ser tomados con cautela. Volviendo al apartado de limitaciones del estudio, hay que tener en cuenta que no se consideraron índices de actividad endoscópica (tampoco de enterorresonancia) para este trabajo. Se debe reseñar que la mayoría de los pacientes no disponen de pruebas de este tipo con la periodicidad suficiente, por lo que puede que el hecho de no disponer de ellas puede que acerque el estudio más a la situación real de las consultas.

## **6. Conclusiones:**

En conclusión, NLR podría ser un indicador de actividad equiparable al valor de PCR en pacientes con EII en tratamiento biológico i.v e incluso podría tener capacidad predictiva. En ausencia de otros parámetros de medición, podemos considerar este ratio fiable en el seguimiento de pacientes con EII. Se deberían confirmar estos resultados con variables de respuesta al tratamiento más firmes como es la curación endoscópica de las lesiones.

## **7. Bibliografía**

- 1) Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. World Journal of Gastroenterology [Internet] 2014 [citado 2022 may 3];20:91-9. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i1/91.htm>
- 2) Lee SH, Kwon Jeun, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. Intest Res [Internet] 2018 [citado 2022 may 3];16:26-42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5797268/>
- 3) FICHA TECNICA ENTYVIO 300 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2022 may 1]; Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114923001/FT\\_114923001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114923001/FT_114923001.html)
- 4) FICHA TECNICA REMICADE 100 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2022 abr 4]; Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT\\_99116001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT_99116001.html)
- 5) Xu M, Cen M, Chen X, Chen H, Liu X, Cao Q. Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Biomed Res Int [Internet] 2019 [citado 2022 may 3];2019:6517549. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6944953/>
- 6) Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast

- Cancer Res [Internet] 2017 [citado 2022 may 3];19:2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5217326/>
- 7) Baltas S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil–Lymphocyte Ratio. Clin Appl Thromb Hemost [Internet] 2016 [citado 2022 may 3];22:405-11. Available from: <https://doi.org/10.1177/1076029615569568>
  - 8) Gasparyan AY, M.D, Ph.D, Ayvazyan L, Ph.D, Mukanova U, et al. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. Annals of Laboratory Medicine [Internet] 2019 [citado 2022 may 3];39:345-57. Available from: <https://www.annlabmed.org/journal/view.html?doi=10.3343/alm.2019.39.4.345>
  - 9) Benvenuti E, Pierini A, Gori E, Lucarelli C, Lubas G, Marchetti V. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in Canine Inflammatory Bowel Disease (IBD). Vet Sci [Internet] 2020 [citado 2022 may 3];7:141. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7560079/>
  - 10) Ferreiro Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, López J, Bastón Rey I, Domínguez-Muñoz JE. USEFULNESS OF PERIPHERAL BLOOD MONOCYTE COUNT TO PREDICT RELAPSE IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: A PROSPECTIVE LONGITUDINAL COHORT STUDY. Rev Esp Enferm Dig [Internet] 2021 [citado 2022 abr 17]; Available from: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=687760745235-416279199167>

# UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS RATIOS NEÚTRÓFILO-LINFOCITO Y PLAQUETA-LINFOCITO EN EL TRATAMIENTO CON INFILIXIMAB O VEDOLIZUMAB EN LA EI

UVa



Autora : María Menéndez Muñoz  
Tutor: Dr. Luis Ignacio Fernández Salazar  
Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Valladolid

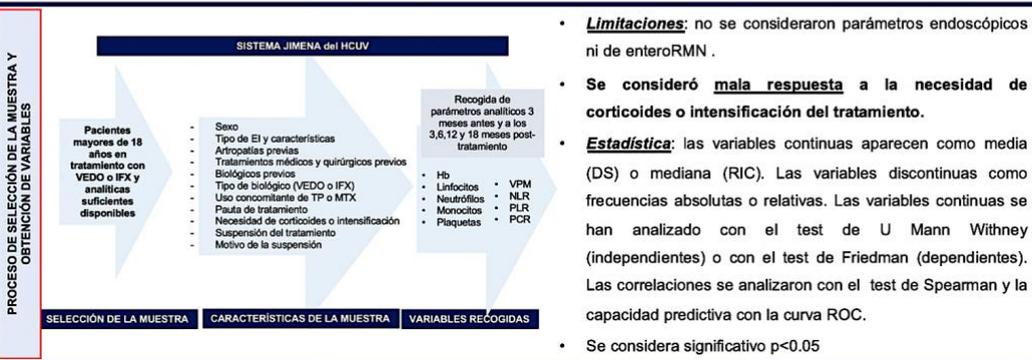
## INTRODUCCIÓN

- Las EII (CU y EC) son trastornos inmunomediados que aparecen en pacientes jóvenes y que pueden llegar a limitar la calidad de vida de ellos de forma importante.
- De entre todo el arsenal de fármacos para el manejo de estas patologías, destacan los tratamientos biológicos, como **infiliximab (IFX)** o **vedolizumab (VEDO)**. Estos fármacos son cada vez más utilizados por su seguridad y el abaratamiento de su coste en los últimos años.
- Los rangos NLR (neutrófilo-linfocito) y PLR (plaqueta-linfocito), son unos parámetros económicos y fáciles de calcular, cada vez más utilizados en la predicción y el seguimiento de las enfermedades autoinmunes o graves como el cáncer.
- Los monocitos se han relacionado en otros estudios con la actividad de las EII.

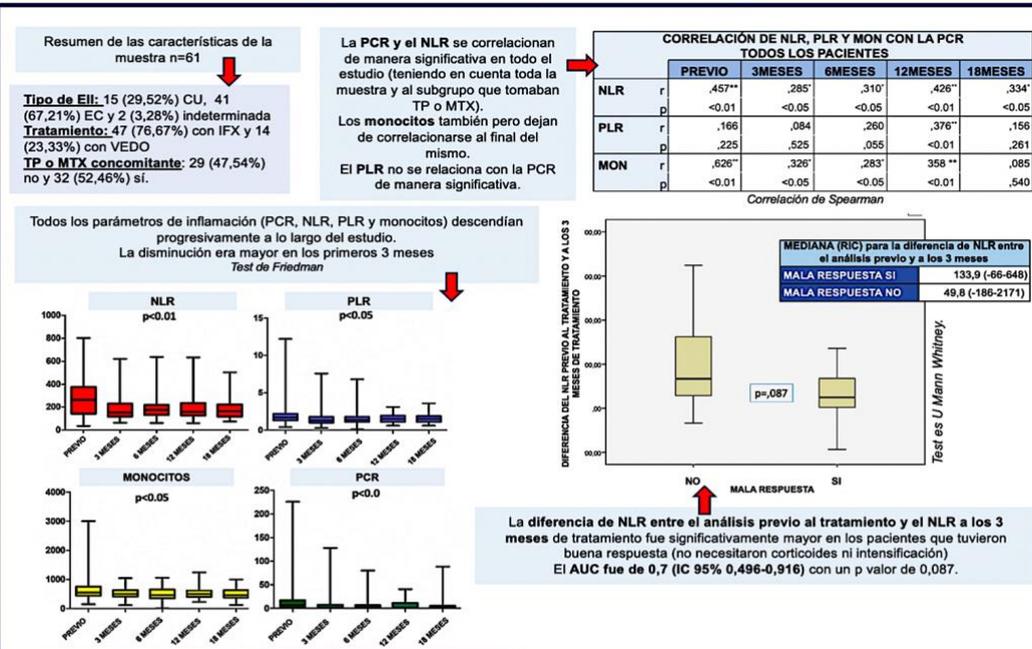
## OBJETIVOS

- ✓ Investigar si hay correlación entre los parámetros actualmente utilizados para la evaluación de la EII (PCR) y los monocitos, los ratios plaqueta-linfocito y neutrófilo linfocito en pacientes en tratamiento con VEDO o IFX y si estos tienen capacidad predictiva.
- ✓ Comprobar si las tiopurinas (TP) o metotrexate (MTX) modifican las correlaciones.

## MATERIAL Y MÉTODOS



## RESULTADOS



## CONCLUSIONES

- ✓ NLR podría ser un indicador de actividad de EII equiparable a PCR, ya que tienen un comportamiento similar.
- ✓ NLR podría tener capacidad predictiva de respuesta en pacientes en tratamiento con VEDO o IFX, que no tomen TP ni MTX concomitante.
- ✓ El recuento de monocitos sigue una conducta similar al de la PCR y NLR, pero la correlación no es tan constante y significativa.
- ✓ PLR no destaca como indicador de inflamación equiparable a la PCR en pacientes con EII.

## SIGLAS

Hb (hemoglobina), VPM (volumen plaquetario medio), PCR (proteína C reactiva), EII (enfermedad inflamatoria intestinal), EC (enfermedad de Crohn), CU (colitis ulcerosa)

## Anexo 2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE TODA LA MUESTRA

	TODA LA N n=61					
	HOMBRES 36 (58.33%)		MUJERES 25 (41.67%)		TOTAL 61 (100%)	
	n	%	n	%	n	%
<b>EII</b>						
CU	10	16.39%	8	13.11%	18	29.51%
EC	25	40.98%	16	26.23%	41	67.21%
INDEF	1	1.64%	1	1.64%	2	3.28%
<b>ENF REUM</b>	n	%	n	%	n	%
NO	30	49.18%	19	31.15%	49	80.33%
SI	6	9.84%	6	9.84%	12	19.67%
<b>PREV TP/MTX</b>						
NO	8	13.11%	12	19.67%	20	32.79%
SI	28	45.90%	13	21.31%	41	67.21%
<b>PREV QX</b>						
NO	27	44.26%	21	34.43%	48	78.69%
SI	9	14.75%	4	6.56%	13	21.31%
<b>PREV 5-ASA</b>		%		%		%
NO	10	16.39%	5	8.20%	15	24.59%
SI	26	42.62%	20	32.79%	46	75.41%
<b>PREV CORTIS</b>		%		%		%
NO	7	11.48%	2	3.28%	9	14.75%
SI	29	47.54%	23	37.70%	52	85.25%
<b>PREV BIO</b>						
NO	23	37.70%	16	26.23%	39	63.93%
ANTI-TNF	13	21.31%	8	13.11%	21	34.43%
VEDO	0	0.00%	1	1.64%	1	1.64%
<b>TRATAMIENTO</b>						
IFX	30	49.18%	17	27.87%	47	76.67%
VEDO	6	9.84%	8	13.11%	14	23.33%
<b>PAUTA</b>						
ESTÁNDAR	32	52.46%	24	39.34%	56	91.80%
OTRA	4	6.56%	1	1.64%	5	8.20%
<b>TP/MTX DURANTE</b>						
NO	14	22.95%	15	24.59%	29	47.54%
SI	11	18.03%	21	34.43%	32	52.46%
<b>CORT DURANTE</b>						
NO	31	50.82%	19	31.15%	50	81.97%
SI	5	8.20%	6	9.84%	11	18.03%
<b>INTENSIFICACIÓN</b>				%		%
NO	15	24.59%	16	26.23%	31	50.82%
SI	21	34.43%	9	14.75%	30	49.18%
<b>STOP TTO</b>						
NO	32	52.46%	25	40.98%	57	93.44%
SI	4	6.56%	0	0.00%	4	6.56%
<b>MOTIVO STOP</b>						
NO RESPUESTA	3	60.00%	0	0.00%	3	60.00%
EF ADV	1	20.00%	0	0.00%	1	20.00%
REMISIÓN	1	20.00%	0	0.00%	1	20.00%

## Anexo 3. CARÁCTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON EC Y CU

<b>COLITIS ULCEROSA n=18</b>		
	n	%
<b>SEXO</b>		
MUJER	8	44.44%
HOMBRE	10	55.56%
<b>EXTENSIÓN</b>		
PROCTITIS	7	38.89%
COLITIS IZQUIERDA	7	38.89%
EXTENSA	4	22.22%
<b>ENF REUMÁTICA</b>		
NO	16	88.89%
SI	2	11.11%
<b>PREV TP/MTX</b>		
NO	7	38.89%
SI	11	61.11%
<b>PREV QX</b>		
NO	16	88.89%
SI	2	11.11%
<b>PREV 5-ASA</b>		
NO	0	0.00%
SI	18	100.00%
<b>PREV CORTIS</b>		
NO	5.56%	5.56%
SI	94.44%	94.44%
<b>PREV BIO</b>		
NO	13	72.22%
ANTI-TNF	4	22.22%
VEDO	1	5.56%
<b>TRATAMIENTO</b>		
IFX	11	61.11%
VEDO	7	38.89%
<b>PAUTA</b>		
CONVENCIONAL	17	94.44%
OTRA	1	5.56%
<b>TP/MTX DURANTE</b>		
NO	10	55.56%
SI	8	44.44%
<b>CORT DURANTE</b>		
NO	12	66.67%
SI	6	33.33%
<b>INTENSIFICACIÓN</b>		
NO	14	77.78%
SI	4	22.22%
<b>STOP TTO</b>		
NO	18	100.00%
SI	0	0.00%

<b>ENF. CROHN n=41</b>		
	n	%
<b>SEXO</b>		
MUJERES	16	39.02%
HOMBRES	25	60.98%
<b>LOCALIZACIÓN</b>		
L1 (ileal)	20	26.32%
L2 (colónica)	7	18.42%
L3 (ileo-colon)	14	55.26%
<b>L4 (afectación GI alta)</b>		
NO	36	90.00%
SI	4	10.00%
<b>COMPORTAMIENTO</b>		
B1 (inflamatorio)	19	47.50%
B2 (estenotante)	15	37.50%
B3 (penetrante)	6	15.00%
<b>P (enf. perianal)</b>		
NO	25	62.50%
SI	15	37.50%
<b>ENF. REUMÁTICA</b>		
NO	32	78.05%
SI	9	21.95%
<b>PREV TP/MTX</b>		
NO	13	31.71%
SI	28	68.29%
<b>PREV QX</b>		
NO	31	75.61%
SI	10	24.39%
<b>PREV 5-ASA</b>		
NO	15	36.59%
SI	26	63.41%
<b>PREV CORTIS</b>		
NO	8	19.51%
SI	33	80.49%
<b>PREV BIO</b>		
NO	24	58.54%
SI	17	41.46%
<b>TRATAMIENTO</b>		
IFX	34	82.93%
VEDO	7	17.07%
<b>PAUTA</b>		
CONVENCIONAL	37	90.24%
OTRA	4	9.76%
<b>TP/MTX DURANTE</b>		
NO	18	43.90%
SI	23	56.10%
<b>CORT DURANTE</b>		
NO	35	87.50%
SI	5	12.50%
<b>INTENSIFICACIÓN</b>		
NO	16	39.02%
SI	25	60.98%
<b>STOP TTO</b>		
NO	37	90.24%
SI	4	9.76%
<b>MOTIVO STOP</b>		
NO RESP	3	0.00%
EF ADV	1	33.33%
REMISIÓN	1	66.67%

<b>INDIFERENCIADA n=2</b>		
	n	%
<b>SEXO</b>		
MUJER	1	50.00%
HOMBRE	1	50.00%
<b>ENF REUMÁTICA</b>		
NO	1	50.00%
SI	1	50.00%
<b>PREV TP/MTX</b>		
NO	0	0.00%
SI	2	100.00%
<b>PREV QX</b>		
NO	1	50.00%
SI	1	50.00%
<b>PREV 5-ASA</b>		
NO	0	0.00%
SI	2	100.00%
<b>PREV CORTIS</b>		
NO	0	0.00%
SI	2	100.00%
<b>PREV BIO</b>		
IFX	2	100.00%
VEDO	0	0.00%
<b>PAUTA</b>		
ESTÁNDAR	2	100.00%
<b>TP/MTX DURANTE</b>		
NO	1	50.00%
SI	1	50.00%
<b>CORT DURANTE</b>		
NO	2	100.00%
SI	0	0.00%
<b>INTENSIFICACIÓN</b>		
NO	0	0.00%
SI	2	100.00%
<b>STOP TTO</b>		
NO	2	100.00%
SI	0	0.00%